



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>A61K 31/19</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 93/16689</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 2 septembre 1993 (02.09.93)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR93/00190 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 25 février 1993 (25.02.93) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 92/02336 28 février 1992 (28.02.92) FR <b>(71) Déposant:</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). <b>(72) Inventeur:</b> ABITEBOUL, Michel ; 13, rue des Vignes, F- 92150 Suresnes (FR). <b>(74) Mandataire:</b> PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F- 92165 Antony Cédex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> CA, JP, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE AS A PAIN KILLER AND CONTAINING (BENZOYL-3 PHENYL)-2 PROPIONIC-(R) ACID <b>(54) Titre:</b> COMPOSITION PHARMACEUTIQUE UTILISABLE COMME ANALGESIQUE CONTENANT L'ACIDE (BENZOYL-3 PHENYL)-2 PROPIONIQUE-(R) <b>(57) Abstract</b> A pharmaceutical composition for use as a pain killer and containing (benzoyl-3 phenyl)-2 propionic-(R) acid virtually free of (benzoyl-3 phenyl)-2 propionic-(S) acid. <b>(57) Abrégé</b> Composition pharmaceutique utilisable comme analgésique contenant l'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(R) pratiquement exempt d'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(S).		

### **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE UTILISABLE COMME  
ANALGESIQUE CONTENANT  
L'ACIDE (BENZOYL-3 PHENYL)-2 PROPIONIQUE-(R)

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques utilisables comme analgésiques contenant l'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(R) pratiquement exempt d'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(S).

L'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique (connu sous le nom de kétoprofène) sous forme racémique est un anti-inflammatoire non-stéroïdien particulièrement efficace qui a été décrit en particulier dans le brevet américain US 3,641,127.

Les études effectuées sur les produits connus pour leur activité anti-inflammatoire ont permis de montrer le rôle prépondérant des prostraglandines dans les mécanismes de l'inflammation. Les prostaglandines, qui sont produites par une enzyme, la cyclo-oxygénase, sont des médiateurs de l'inflammation. Par conséquent, en inhibant la production de la cyclo-oxygénase, la production des prostaglandines est diminuée ou anihilée ce qui conduit à une diminution ou à la disparition des manifestations inflammatoires. Ainsi la cyclo-oxygénase constitue la cible de choix des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les produits qui inhibent la cyclo-oxygénase doivent être potentiellement actifs sur la douleur, sur la fièvre et sur les manifestations inflammatoires.

Les acides aryl-2 propioniques, qui possèdent un atome de carbone asymétrique, sont constitués de deux isomères (R) et (S). Dans les essais pharmacologiques in vitro sur l'effet inhibiteur de cyclo-oxygénase, il a été montré que, dans cette famille de composés, l'isomère (S) est très nettement plus actif que l'isomère (R). Ainsi, pour le kétoprofène, l'effet inhibiteur est environ 50 fois plus élevé pour l'isomère (S) que pour l'isomère (R). Dans ces conditions, il peut être conclu que l'isomère (S) est le responsable de l'activité sur la douleur et l'inflammation.

Par ailleurs, les prostaglandines sont connues pour leur participation dans les mécanismes de protection gastrique en particulier par le biais de la synthèse du mucus. La diminution ou la disparition de la formation des prostaglandines contribue donc à la manifestation de la toxicité particulière des anti-inflammatoires non-stéroïdiens au niveau de l'estomac.

Les différences enregistrées entre l'activité in vitro et l'activité in vivo chez l'animal peuvent être expliquées par la conversion in vivo de l'isomère (R) en isomère (S). Cependant cette bioconversion n'est pas la même d'une espèce animale à l'autre et d'un produit à l'autre. Dans ces conditions, il est particulièrement difficile sinon impossible de pouvoir comparer l'activité des deux énantiomères chez l'animal afin d'avoir une orientation sur l'activité potentielle de chacun des isomères chez l'homme.

Alors que, pour la quasi totalité des acides aryl-2 propioniques anti-inflammatoires, la conversion chez l'homme de l'isomère (R) en isomère (S) se produit avec des cinétiques pouvant être variables, celle-ci ne se manifeste pas avec le kétoprofène-(R) ou avec le flurbiprofène-(R).

Dans le brevet américain US 4,868,214 ont été revendiquées l'utilisation du kétoprofène-(S) pour obtenir un effet analgésique rapide et une méthode de traitement de la douleur par administration de kétoprofène-(S). Cependant, les études cliniques qui ont été conduites sur le kétoprofène-(S) ont montré que le kétoprofène-(S) ne présentait pas de supériorité sur le kétoprofène racémique en ce qui concerne la rapidité d'action.

Des études comparatives ont été conduites avec le kétoprofène racémique et ses isomères (R) et (S) pour tenter d'expliquer l'absence d'une différence de comportement entre le kétoprofène racémique et le kétoprofène-(S)

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que, d'une manière surprenante et inattendue, le kétoprofène-(R), qui manifeste une très faible activité in vitro sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase, manifeste, chez l'homme, une activité analgésique remarquable, comparable à celle du kétoprofène-(S) associée à une toxicité gastro-entérique très nettement plus faible que celle du kétoprofène-(S).

En effet, contrairement aux conclusions conduisant à admettre que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines contribuait à la manifestation d'effets analgésiques, il a maintenant été montré que l'effet analgésique d'un produit relevait d'un mécanisme différent et indépendant de celui attribuable à la synthèse des prostaglandines.

De plus, du fait de son absence ou de son faible effet inhibiteur de cyclo-oxygénase permettant ainsi la synthèse de prostaglandines favorisant la tolérance gastrique, l'isomère (R) du kétoprofène présente par rapport à l'isomère (S) une toxicité beaucoup plus faible ce qui constitue un avantage considérable au plan de la

5 sécurité de l'emploi.

Ces résultats surprenants permettent l'utilisation du kétoprofène-(R) dans le traitement de la douleur et plus particulièrement de la douleur associée à une manifestation inflammatoire. Plus particulièrement, le kétoprofène-(R) est utile dans le traitement de la douleur du post-partum, de la douleur post-opératoire, de la douleur

10 dentaire, des maux de tête, de la dysménorrhée, de la douleur musculo-squelettique, de la douleur tendino-ligamentaire ou de la douleur associée à des infections respiratoires.

La dose de kétoprofène-(R) nécessaire pour obtenir l'effet recherché dépend essentiellement de la nature de la douleur, de son intensité, de son origine et des facteurs propres au sujet à traiter et du mode d'administration. Chez l'homme, les doses

15 seront comprises généralement entre 10 et 100 mg par jour pour un adulte et de préférence entre 15 et 75 mg. Cependant, dans des cas particuliers, la dose journalière pourra être substantiellement augmentée sous réserve que le médicament soit bien toléré par le malade.

La présente invention concerne les compositions contenant le kétoprofène-(R) éventuellement en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables et/ou physiologiquement actifs.

20

De préférence, les compositions sont celles couramment utilisées pour une administration orale. Cependant peuvent aussi être utilisées les compositions pour

25 administration parentérale, rectale ou topique

Les compositions pour administration orale sont généralement des comprimés, des pilules, des granulés ou des poudres (notamment dans des capsules de gélatine ou des cachets). Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose,

30 lactose ou silice. Ces compositions peuvent contenir également des substances autres que les diluants, par exemple des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, ou le

talc, des agents de désintégration tels que la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, ou le laurylsulfate de sodium ou des colorants.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutique-  
5 ment acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale peuvent être de  
10 préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, le poplyéthylèneglycol, les huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en parti-  
15 culier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants ou stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions stériles solides qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout  
20 autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent outre le principe actif des excipients tels que le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des  
25 crèmes, des pommades, des poutices, des lotions, des collyres, des collutoires, des gouttes nasales ou des aérosols.

Dans les compositions pour administration orale, parentérale, rectale ou topique, le kétoprofène-(R) peut être sous forme d'acide ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable. Comme sels pharmaceutiquement acceptables peuvent  
30 être cités les sels avec les bases minérales ou organiques ou avec les acides aminés basiques tels que la lysine ou l'arginine.

Le kétoprofène-(R) utilisé dans les compositions selon l'invention peut être obtenu par toute méthode décrite dans la littérature pour la préparation des isomères optiques des acides aryl-2 propioniques telles que la séparation des constituants du mélange racémique par chromatographie sur une colonne chirale ou par dédoublement d'un sel optiquement actif, par synthèse chimique ou par hydrolyse chimique ou enzymatique d'un ester ou de l'amide correspondant.

Plus particulièrement, le kétoprofène-(R) peut être obtenu dans les conditions décrites dans le brevet américain US 3,641,127.

Plus particulièrement encore, le kétoprofène-(R) peut être obtenu par dédoublement d'un sel du kétoprofène racémique avec une base organique optiquement active telle que la cinchonidine, la cinchonine ou la phényléthylamine dans les conditions décrites dans la demande DE 3 824 353.

Plus particulièrement encore le kétoprofène-(R) peut être obtenu par hydrolyse enzymatique de l'amide du kétoprofène au moyen d'une enzyme stéréosélective en utilisant, par exemple, le procédé décrit dans le brevet européen EP 0 330 529. Selon ce brevet, l'amide racémique du kétoprofène est hydrolysé stéréosélectivement, en présence d'un microorganisme choisi parmi Brevibacterium R 312 (CBS 717-73), Corynebacterium N 771 (FERM P 4445) et Corynebacterium N 774 (FERM P 4446) ou d'une enzyme issue de ce microorganisme, en kétoprofène-(S) qui est séparé de l'amide du kétoprofène-(R) qui peut être hydrolysé en kétoprofène-(R) selon les méthodes connues permettant d'hydrolyser un amide en acide dans des conditions non racémisantes. Généralement, l'hydrolyse de l'amide du kétoprofène-(R) peut être effectuée à une température inférieure à 50°C en milieu acide (acide chlorhydrique) éventuellement en présence d'un catalyseur ou bien par action de N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> dans un solvant organique tel que l'acide acétique.

L'exemple suivant illustre une composition selon la présente invention.

**EXEMPLE**

1) On prépare le kétoprofène-(R) par hydrolyse, dans des conditions non racémisantes, de l'amide correspondant obtenu après séparation du kétoprofène-(S) dans les conditions décrites dans le brevet EP 0 330 529

5           2) On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 25 mg de kétoprofène-(R) ayant la composition suivante :

- kétoprofène-(R) ..... 25 mg
- amidon ..... 60 mg
- lactose ..... 50 mg
- 10 - stéarate de magnésium ..... 2 mg

3) Les effets bénéfiques du kétoprofène-(R) sont mis en évidence en réalisant, avec une composition selon l'invention en comparaison avec le kétoprofène-(S) et le kétoprofène racémique dans les mêmes conditions, les essais cliniques suivants :

1) tolérance gastrique :

15           On administre, en double aveugle, à des volontaires sains (24) une dose unique de kétoprofène racémique (50 mg), de kétoprofène-(R) (25 mg) et kétoprofène-(S) (25 mg). Deux heures après l'administration, une fibroscopie gastrique permet de mesurer un indice de toxicité en utilisant le score de Lanza [entre 0 (normal) et 4 (ulcère étendu)].

20           Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

SCORE	0	1	2	3	4
Kétoprofène-(R) 25 mg	21	2	1	0	0
Kétoprofène-(S) 25 mg	19	1	4	0	1
Kétoprofène-(R,S) 50 mg	20	0	4	0	0



Les résultats montrent que le kétoprofène-(R) à la dose de 25 mg donne moins de lésions gastriques sévères (scores 2, 3 et 4) que le kétoprofène-(S) à la dose de 25 mg et le kétoprofène racémique à la dose de 50 mg.

2) effet analgésique :

- 5            On administre, en double aveugle, à des malades (190) ayant subi une extraction dentaire sous anesthésie, une dose unique de kétoprofène-(R) (25 mg), de kétoprofène-(S) (25 mg et 12,5 mg) et de kétoprofène racémique (50 mg).

La douleur est évaluée par échelle visuelle et verbale.

- 10           La figure 1 donne les résultats de la tolérance par malade sur une population randomisée

La figure 2 représente les résultats obtenus sur la population moyenne estimable en fonction du temps en utilisant une échelle visuelle analogique.

- 15           Les résultats montrent que le kétoprofène-(R) à la dose de 25 mg est aussi efficace sur la douleur que le kétoprofène-(S) à la dose de 25 mg et que le kétoprofène racémique à la dose de 50 mg et que ces trois produits [racémique et isomères (R) et (S)] sont plus actifs que le kétoprofène-(S) à la dose de 12,5 mg.

### REVENDICATIONS

- 1 - Composition pharmaceutique utilisable comme analgésique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(R) pratiquement exempt d'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(S) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles pharmaceutiquement acceptables inertes ou physiologiquement actifs.
- 2 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle est adaptée à l'administration par voie orale.
- 3 - Composition pharmaceutique selon la revendication 2 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimés, de granulés, de capsules ou de poudres.
- 4 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de suppositoires.
- 5 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que l'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(R) est sous forme d'un sel d'addition avec une base minérale ou azotée ou avec un acide aminé basique.
- 6 - Composition pharmaceutique selon la revendication 5 caractérisée en ce que l'acide aminé basique est choisi parmi la lysine et l'arginine.
- 7 - Utilisation de l'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(R) ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'une composition pharmaceutique utilisable dans le traitement de la douleur.
- 8 - Utilisation de l'acide (benzoyl-3 phényl)-2 propionique-(R) ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'une composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des douleurs du post-partum, des douleurs post-opératoires, des douleurs dentaires, des maux de tête, de la dysménorrhée, des douleurs musculo-squelettiques, des douleurs tendino-ligamentaires ou des douleurs associées à des infections respiratoires.

1/2

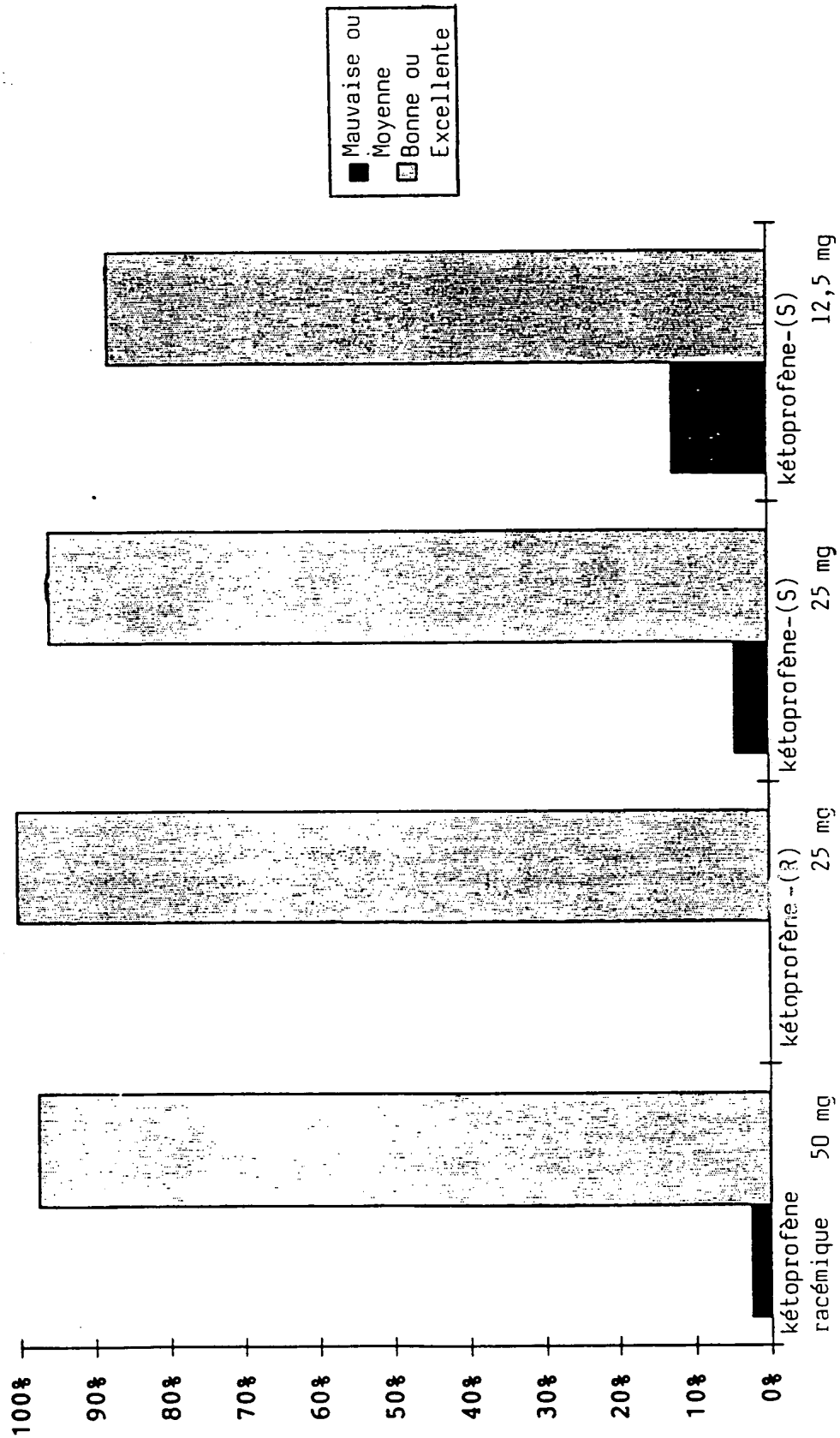


FIGURE 1

2/2

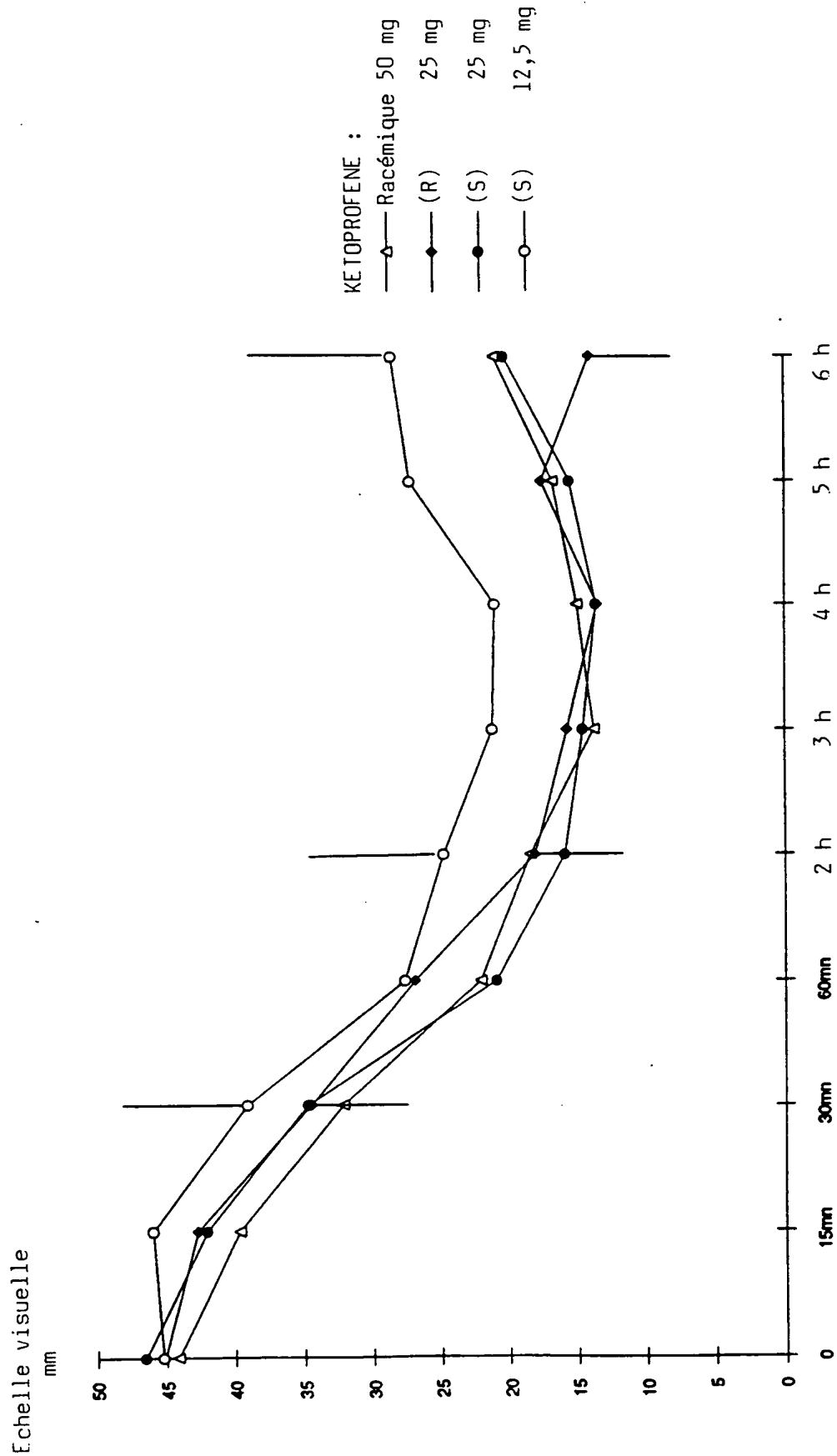


FIGURE 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00190

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,3 641 127 (D. FARGE) 8 February 1972 see the whole document	1-8
X	J. PHARM. SCI. vol. 79, no. 5, 1990, pages 460 - 461 F. JAMALI 'Ketoprofen pharmacokinetics in humans: Evidence of enantiomeric inversion and lack of interaction.' see the whole document	1-8

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 1993 (25.05.93)

Date of mailing of the international search report

11 June 1993 (11.06.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00190

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. PHARMACOL. EXP. THER. vol. 240, no. 2, 1987, pages 637-641 A. ABAS 'Enantioselective disposition of 2-arylpropionic acid nonsteroidal anti-inflammatory drugs. IV. Ketoprofen disposition.' see the whole document ---	1-8
X	J. PHARM. PHARMACOL. vol. 35, no. 11, 1983, pages 693 - 704 A.J. HUTT 'The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids - a novel route with pharmacological consequences.' see the whole document ---	1-8
L	J. PHARM. PHARMACOL. vol. 37, no. 4, 1985, page 288 A.J. HUTT 'The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids - a novel route with pharmacological consequences - a correction.' see the whole document (correction of the preceding article) ---	1-8
X	AGENTS AND ACTIONS SUPPLEMENTS vol. 24, 1988, pages 76 - 84 K.M. WILLIAMS 'The contribution of enantiomers to variability in response to antiinflammatory drugs.' see the whole document ---	1-8
X	FUNDAM. CLIN. PHARMACOL. vol. 4, no. 6, 1990, pages 617 - 634 N. MULLER 'Pharmacological aspects of chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs.' see the whole document ---	1-8
P,X	EUR. J. CLIN. PHARMACOL. vol. 42, no. 3, Mars 1992, pages 237 - 256 A.M. EVANS 'Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs.' see the whole document ---	1-8

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00190

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	J. CLIN. PHARMACOL. vol. 32, no. 10, Octobre 1992, pages 944 - 952 K. BRUNE 'Pure enantiomers of 2-arylpropionic acids: tools in pain research and improved drugs in rheumatology.' see the whole document	1-8
A	--- REYNOLDS, J.E.F. (ED.), 'MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPOEIA'. 29TH EDITION, 1989, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON. see page 25, monographie 2662-f , "ketoprofen" -----	1-8

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300190  
SA 70869

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

25/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3641127	08-02-72	BE-A- 709964	26-07-68
		CH-A- 484863	31-01-70
		CH-A- 487104	15-03-70
		CH-A- 487105	15-03-70
		DE-A, C 1668648	02-09-71
		FR-E- 94930	23-01-70
		FR-A- 1546478	
		GB-A- 1164585	17-09-69
		LU-A- 55356	30-08-68
		LU-A- 60059	26-06-70
		NL-A- 6800880	29-07-68
		OA-A- 3403	15-12-70
-----			



<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 A61K31/19		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	US,A,3 641 127 (D. FARGE) 8 Février 1972 voir le document en entier ---	1-8
X	J. PHARM. SCI. vol. 79, no. 5, 1990, pages 460 - 461 F. JAMALI 'Ketoprofen pharmacokinetics in humans: Evidence of enantiomeric inversion and lack of interaction.' voir le document en entier ---	1-8
	-/--	
<sup>o</sup> Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup> "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (celle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 25 MAI 1993		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 11.06.93
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		Signature du fonctionnaire autorisé ORVIZ DIAZ P.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDiques SUR LA  
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
X	J. PHARMACOL. EXP. THER. vol. 240, no. 2, 1987, page 637-641 A. ABAS 'Enantioselective disposition of 2-arylpropionic acid nonsteroidal anti-inflammatory drugs. IV. Ketoprofen disposition.' voir le document en entier ---	1-8
X	J. PHARM. PHARMACOL. vol. 35, no. 11, 1983, pages 693 - 704 A.J. HUTT 'The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids - a novel route with pharmacological consequences.' voir le document en entier ---	1-8
L	J. PHARM. PHARMACOL. vol. 37, no. 4, 1985, page 288 A.J. HUTT 'The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids - a novel route with pharmacological consequences - a correction.' voir le document en entier (correction de l'article précédent) ---	1-8
X	AGENTS AND ACTIONS SUPPLEMENTS vol. 24, 1988, pages 76 - 84 K.M. WILLIAMS 'The contribution of enantiomers to variability in response to antiinflammatory drugs.' voir le document en entier ---	1-8
X	FUNDAM. CLIN. PHARMACOL. vol. 4, no. 6, 1990, pages 617 - 634 N. MULLER 'Pharmacological aspects of chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs.' voir le document en entier ---	1-8
P,X	EUR. J. CLIN. PHARMACOL. vol. 42, no. 3, Mars 1992, pages 237 - 256 A.M. EVANS 'Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs.' voir le document en entier ---	1-8

-/--

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA  
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
P, X	J. CLIN. PHARMACOL. vol. 32, no. 10, Octobre 1992, pages 944 - 952 K. BRUNE 'Pure enantiomers of 2-arylpropionic acids: tools in pain research and improved drugs in rheumatology.' voir le document en entier -----	1-8
A	REYNOLDS, J.E.F. (ED.), 'MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPOEIA'. 29TH EDITION, 1989, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON. voir page 25, monographie 2662-f , "ketoprofen" -----	1-8

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300190  
SA 70869

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

25/05/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-3641127	08-02-72	BE-A- 709964	26-07-68
		CH-A- 484863	31-01-70
		CH-A- 487104	15-03-70
		CH-A- 487105	15-03-70
		DE-A, C 1668648	02-09-71
		FR-E- 94930	23-01-70
		FR-A- 1546478	
		GB-A- 1164585	17-09-69
		LU-A- 55356	30-08-68
		LU-A- 60059	26-06-70
		NL-A- 6800880	29-07-68
		OA-A- 3403	15-12-70
-----			

EPO FORM P472